



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Klassifikation: C 07 d 99/02  
C 07 d 57/00

Gesuchsnummer: 8540/70  
[Teilgesuch von Nr. 2201/68]

Patent erteilt: 30. November 1970  
Patentschrift veröffentlicht: 15. Januar 1971

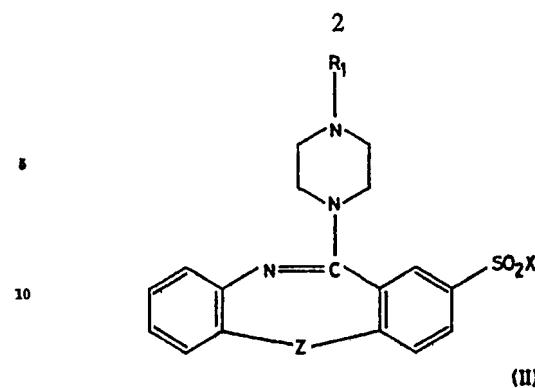
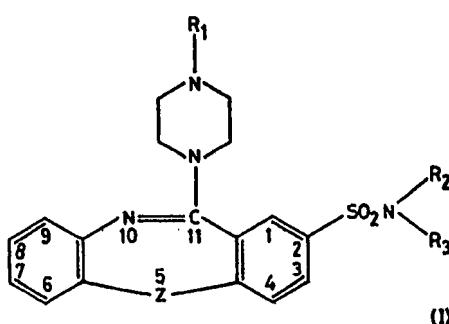
## HAUPTPATENT

Dr. A. Wander AG, Bern

## Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenz[b,f]-1,4-oxazepine, Dibenz[b,f]-1,4-thiazepine und Dibenz[b,e]-1,4-diazepine

Dr. Jean Schmutz, Muri BE, Dr. Fritz Hunziker und Franz Martin Künzle, Bern, sind als Erfinder genannt worden.

1  
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 11-basisch substituierten Dibenz[b,f]-1,4-oxazepinen, Dibenzo-[b,f]-1,4-thiazepinen und Dibenzo[b,e]-1,4-diazepinen der allgemeinen Formel:



worin Z und R<sub>1</sub> die genannte Bedeutung haben, und X einen mit dem Wasserstoff von Ammoniak oder Aminen abspaltbaren Rest, insbesondere ein Halogenatom, bedeutet, mit Ammoniak bzw. einem Amin der Formel HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die genannte Bedeutung haben, umgesetzt

25 Mit einer Sulfochloridgruppe ( $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ) substituierte Ausgangsprodukte der Formel II erhält man z. B. durch Diazotieren entsprechender Aminoverbindungen und anschliessende Meerwein-Reaktion,

30 In die nach dem beschriebenen Verfahren erhaltenen Verbindungen gemäss Formel I, in welchen  $R_1$ , Wasserstoff bedeutet, können nicht Wasserstoff bedeutende Reste  $R_1$  nachträglich eingeführt werden, z. B. durch Umsetzen mit reaktionsfähigen Estern von Alkoholen der Formel  $R_1\text{-OH}$ . Als reaktionsfähige Ester eignen sich solche anorganischer oder organischer Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäure- oder Toluolsulfinsäureester. Eine Alkylgruppe  $R_1$  kann auch nach der Methode der reduktiven Alkylierung eingeführt werden, d. h. durch Umsetzen mit entsprechenden Aldehy-

sowie von Säure-Additionssalzen davon. In Formel I stellt Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinylgruppe (-SO<sub>2</sub>) oder eine Iminogruppe (-NH-) dar. R<sub>1</sub> ist ein Wasserstoffatom, eine Allylgruppe, eine höchstens 3 C-Atome enthaltende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe oder eine höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyalkyl- oder Alkoylaloxalkylgruppe. Die Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoffatome oder Methylgruppen.

Die gewünschten Verbindungen der Formel I werden erhalten, wenn man Verbindungen der Formel:

den entweder unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators oder unter Verwendung eines Reduktionsmittels wie Ameisensäure. Die Einführung einer Hydroxalkylgruppe  $R_1$  kann auch durch Umsetzen mit einem entsprechenden Alkylenoxyd erfolgen.

Bei erhaltenen Verbindungen gemäss Formel I, in welchen  $R_1$  eine Hydroxalkylgruppe bedeutet, kann nachträglich eine Acylierung zur Bildung der mit einer Alkoxyalkylgruppe  $R_1$  substituierten Produkte vorgenommen werden. Als Acylierungsmittel kommen insbesondere Säurehalogenide und Säureanhydride in Betracht.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen sind in den meisten Fällen kristallisierbar, sonst im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und bilden mit anorganischen und organischen Säuren, beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Toluolsulfinsäure und dergleichen, in Wasser beständige Additionssalze, in welcher Form die Produkte ebenfalls verwendet werden können.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen Basen und ihre Säure-Additionssalze sind neue Verbindungen, die als Wirkstoffe in Arzneimittel oder als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen Verwendung finden. Sie üben eine günstige Wirkung auf das Zentralnervensystem aus und fallen unter anderem als Analgetika, Neuroleptika, Sedativa und insbesondere als neuroleptische Antidepressiva und als Antiemetika in Betracht.

Bei Verbindungen gemäss Formel I, in welchen  $R_2$  und  $R_3$  Methylgruppen bedeuten, steht die antiemetische Wirkung im Vordergrund. Diese zeigt sich pharmakologisch in einer starken apomorphinantagonistischen Wirkung bei Hunden und Ratten sowie einer im Vergleich zur apomorphinantagonistischen Wirkung geringen katalytischen und motilitätsdämpfenden Wirkung. Antiemetisch besonders wirksam sind die gemäss Beispielen 1 und 2 erhaltenen Verbindungen, nämlich das 2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin und 2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-thiazepin und deren Säure-Additionssalze.

Andere Verbindungen, insbesondere diejenigen mit 11-ständigem 1-Piperazinylrest, zeigen gleichzeitig das für Neuroleptika und Antidepressiva typische Wirkungsbild, wobei die antidepressive Wirkungskomponente pharmakologisch z. B. aus einem bei Ratten zu beobachtenden Antagonismus gegenüber Tetrabenazin ersichtlich ist.

### Beispiel 1

Eine Lösung von 5,2 g des in der unten beschriebenen Weise erhaltenen rohen 2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepins

in 80 ml Chloroform wird bei Zimmertemperatur gerührt und tropfweise mit 50 ml einer ca. 10%igen Lösung von Dimethylamin in Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf während 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt und anschliessend während 1 Stunde unter Röhren auf 40°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend im Vakuum zur Trockne eingedampft, und der Rückstand wird in verdünnter Essigsäure aufgenommen. Die essigsäuren Auszüge werden mit Aktivkohle geklärt und mit konzentrierter Ammoniaklösung alkalisch gestellt. Die ausgeschiedene Base wird in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wird dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Benzol gelöst und durch basisches Aluminiumoxid filtriert. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird aus Aceton/Petroläther kristallisiert, wobei man 3,2 g 2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin vom Schmelzpunkt 148–150°C erhält.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin erhält man wie folgt:

15,4 g 2-Amino-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin (Smp. 153–156°C) werden in 50 ml Eisessig und 15 ml 38%iger Salzsäure gelöst und bei 0 bis 5°C mit einer Lösung von 3,6 g Natriumnitrit in 6 ml Wasser in üblicher Weise diazotiert. Die erhaltene Diazoniumlösung wird bei 10°C unter Röhren und innert weniger Minuten zu 40 ml einer 30%igen Lösung von Schwerfeldoxid in Eisessig, welche 2 g Kupfer(II)chlorid enthält, gegeben. Nach Abklingen der Stickstoffentwicklung bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch während 15 Minuten auf 40°C erwärmt. Hierauf wird das Reaktionsgemisch mit Wasser auf ein Volumen von ca. 1 Liter verdünnt und anschliessend mit Aktivkohle geklärt. Unter Röhren und sorgfältiger Kühlung werden die basischen Anteile mit konzentrierter Natronlauge gefällt und in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformauszüge werden einmal mit verdünnter Natronlauge und einmal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand erhält man rohes 2-Chlorsulfonyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-1,4-oxazepin.

Bei analogem Vorgehen wie in Beispiel 1 erhält man aus den entsprechenden Ausgangsprodukten weiterhin z. B. die in der nachfolgenden Tabelle erwähnten Verbindungen gemäss Formel I. In der Tabelle haben Z,  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die früher genannte Bedeutung. In der Kolonne rechts bedeutet Ac Aceton, Ae Äther, CH Chloroform, Me Methanol und Pe Petroläther.

Tabelle

Beispiel		R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	physikalische Konstanten
2		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 192–193° C (aus Ac/Pe)
3		H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 186–188° C (aus Ch/Ae)
4		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 193–195° C (aus Ac/Pe)
5		H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 147–150° C (aus Ac/Pe)
6		H	H	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 218–222° C (aus Ac/Pe)
7		-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 168–170° C (aus Ac/Pe)
8		-CH <sub>2</sub> –CH <sub>2</sub> –OH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 164–166° C (aus Ac/Ae/Pe)
9		-CH <sub>2</sub> –CH=CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 150–151° C (aus Ac/Pe)
10		H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	Base: Smp. 181–182° C (aus Ac/Pe)

## Beispiel 11

5,4 g des gemäss Beispiel 10 erhaltenen  
2-Dimethylaminosulfonyl-  
11-(1-piperazinyl)-dibenz[b,f]-  
1,4-oxazepins

werden in 50 ml Aceton gelöst, mit 1 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 2,24 g Äthyljodid in 20 ml Aceton versetzt und während 3 Stunden unter Röhren auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen verdünnter Natronlauge und Äther verteilt, und die Ätherauszüge werden mit Wasser gewaschen und mit verdünnter Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird in der Wärme mit 1,2 g Maleinsäure in Aceton gelöst und auf Zusatz von Äther kristallisiert. Man erhält 4,9 g

2-Dimethylaminosulfonyl-11-  
(4-äthyl-1-piperazinyl)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxazepin  
vom Schmelzpunkt 160–161° C erhält.

## Beispiel 12

4,63 g desselben Ausgangsmaterials wie in Beispiel 11 werden in 80 ml Isopropanol gelöst und mit 1,6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat versetzt, worauf unter Röhren und Erwärmen 3 g  $\beta$ -Methoxyäthyl-p-toluolsulfonsäureester in 10 ml Isopropanol zugetropft werden. Nach beendeter Zugabe wird während 1 1/2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft. Der Rück-

35 stand wird zwischen verdünnter Natronlauge und Äther verteilt, und die Ätherauszüge werden mit verdünnter Salzsäure erschöpfend ausgeschüttelt. Die sauren Auszüge werden mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird in der Wärme mit 1,2 g Maleinsäure in Aceton gelöst und auf Zusatz von Äther kristallisiert. Man erhält 4,9 g  
2-Dimethylaminosulfonyl-11-  
45 (4- $\beta$ -methoxyäthyl-1-piperazinyl)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxazepin-Maleat  
vom Schmelzpunkt 124–140° C (Zers.).

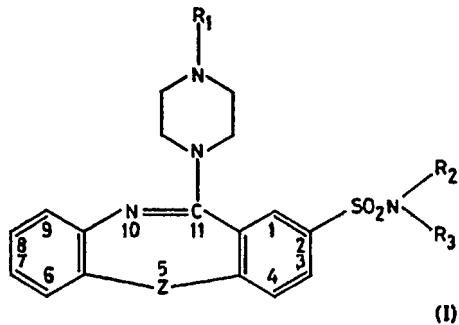
## Beispiel 13

50 4 g gemäss Beispiel 8 erhaltenen  
2-Dimethylaminosulfonyl-11-  
(4- $\beta$ -hydroxyäthyl-1-piperazinyl)-  
dibenz[b,f]-1,4-oxazepins  
werden mit 30 ml absolutem Pyridin und 15 ml Acetanhydrid vermischt und während 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehengelassen und dann auf dem Dampfbad kurz erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wird mit Wasser versetzt. Die basischen Anteile werden unter Kühlen mit konzentrierter Natronlauge gefällt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Aceton gelöst und mit 1,8 g Maleinsäure versetzt. Nach starker Konzentration und auf Zusatz von Äther fallen Kristalle an, welche aus Aceton/Äther umkristallisiert werden. Man erhält 3 g

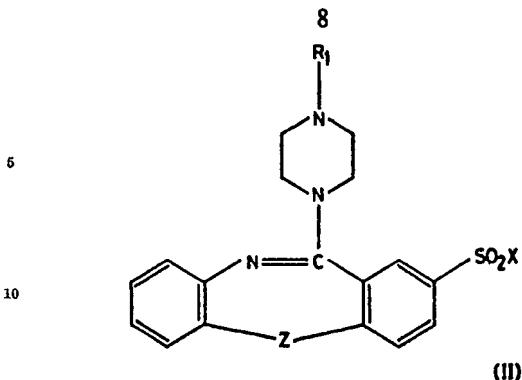
2-Dimethylaminosulfonyl-11-(4- $\beta$ -acetoxyethyl-1-piperazinyl)-dibenz(b,f)-1,4-oxazepin-Maleat vom Schmelzpunkt 155–158° C.

## PATENTANSPRÜCHE

I. Verfahren zur Herstellung 11-basisch substituierter Dibenz[b,f]-1,4-oxazepine, Dibenz[b,f]-1,4-thiazepine und Dibenz[b,e]-1,4-diazepine der allgemeinen Formel:



worin Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine Sulfinylgruppe oder eine Iminogruppe bedeutet; R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Allylgruppe, eine höchstens 3 C-Atome enthaltende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe oder eine höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe darstellt; R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome oder Methylgruppen darstellen; sowie von Säure-Additionssalzen davon; dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel:



worin Z und R<sub>1</sub> die genannte Bedeutung haben, und X einen mit dem Wasserstoff von Ammoniak oder Aminen abspaltbaren Rest bedeutet, mit Ammoniak bzw. einem Amin der Formel HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, worin R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> die genannte Bedeutung haben, umsetzt worauf man die erhaltenen Reaktionsprodukte als freie Basen oder in Form ihrer Säure-Additionssalze mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren isoliert.

II. Verwendung der nach Patentanspruch I erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff bedeutet, zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Allyl, eine höchstens 3 C-Atome bedeutende Alkyl- oder Hydroxyalkylgruppe oder eine höchstens 6 C-Atome enthaltende Alkoxyalkyl- oder Alkoxyalkylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man die erstgenannten Verbindungen mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der Formel R<sub>1</sub>-OH, worin R<sub>1</sub> die letztgenannte Bedeutung hat, umsetzt.

Dr. A. Wander AG